

JP04009375

1 / 1 WPAT - @Thomson Derwent

Accession Nbr :

1992-062061 [08]

Sec. Acc. CPI :

C1992-028591

Title :

New advanced glycosylation end prod. inhibitors - comprise N-thiazolyl-N-benzoyl thiourea derivs., useful in treatment of diabetic complications, atherosclerosis and senile cataracts

Derwent Classes :

B03

Patent Assignee :

(TAKE) TAKEDA CHEM IND LTD

Nbr of Patents :

1

Nbr of Countries :

1

Patent Number :

JP04009375 A 19920114 DW1992-08 *

Priority Details :

1990JP-0109016 19900425

IPC s :

A61K-031/42 C07D-277/48

Abstract :

JP04009375 A

Advanced glycosylation end prods. (AGE)-inhibitors comprise a thiourea deriv. (I) or its salt as an active ingredient. (i) R1 + R2 + 2C in benzene ring = benzene ring opt. subst. by halogen, alkyl, alkoxy or hydroxy; R3 = halogen, alkyl, hydroxy, thio or R4COO- (R4 = alkyl); (ii) R1 + R2 + 2C atoms in benzene ring = oxo- or hydroxy-subst. cyclopentene or oxo- or hydroxy- subst. cyclohexene; R3 = H, halogen, alkyl, hydroxy, mercapto or R4COO- (R4 = alkyl); or (iii) R1 = H; R2 and R3 = H, halogen, alkyl, hydroxy, mercapto or R4COO- (R4 = alkyl).
USE - The AGE inhibitors are useful for treatment or prophylaxis of complications caused by diabetes, atherosclerosis or senile cataract. The inhibitors can be administered orally or parenterally. The daily dose of (I) is 0.05-80 mg/kg (parenteral), pref. 0.1-10 mg/kg or 0.5-100 mg/kg (p.o.), pref. 1.0-50 mg/kg. (Dwg.0/0)

Manual Codes :

CPI: B07-F01 B12-H03 B12-H05 B12-L04

Update Basic :

1992-08

AE

⑫ 公開特許公報(A) 平4-9375

⑤ Int.Cl.⁵C 07 D 277/48
A 61 K 31/425

識別記号

ADP

庁内整理番号

9164-4C
7475-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)1月14日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全8頁)

⑭ 発明の名称 チオ尿素誘導体及びAGE生成阻害剤

⑰ 特 願 平2-109016

⑱ 出 願 平2(1990)4月25日

⑲ 発 明 者 左 右 田 隆 大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号
 ⑲ 発 明 者 池 田 衡 大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-712号
 ⑲ 発 明 者 百 瀬 祐 大阪府寝屋川市三井南町30番2-903号
 ⑲ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中心区道修町2丁目3番6号
 ⑲ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘 外4名

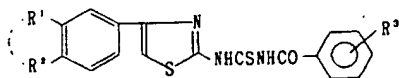
明 細 書

1. 発明の名称

チオ尿素誘導体及びAGE生成阻害剤

2. 特許請求の範囲

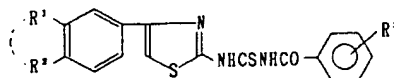
(1) 一般式



[式中、(i) R¹とR²は結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともに、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、水酸基で置換されていてもよいベンゼン環を形成し、R³はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R^{*}COO- (式中、R^{*}はアルキル基を示す) で表わされる基を示すか、(ii) R¹とR²は結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともにオキシ基又は水酸基で置換されたシクロペンテン又はシクロヘキセンを形成し、R³は水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R^{*}COO- (式中、R^{*}はアルキル基を示す)

で表わされる基を示すか又は、(iii) R¹は水素原子で、R²及びR³はそれぞれ水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R^{*}COO- (式中、R^{*}はアルキル基を示す) で表わされる基を示す] で表わされるチオ尿素誘導体又はその塩を含有することを特徴とするAGE生成阻害剤。

(2) 一般式



[式中、(i) R¹とR²は結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともに、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基若しくは水酸基で置換されていてもよいベンゼン環を形成し、R³はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R^{*}COO- (式中、R^{*}はアルキル基を示す) で表わされる基を示すか、又は(ii) R¹とR²は結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともにオキシ基又は水酸基で置換されたシクロペンテン又は

シクロヘキセンを形成し、 R^2 は水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R^*COO- (式中、 R^* はアルキル基を示す)で表わされる基を示す]で表わされるチオ尿素誘導体又はその塩。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、チオ尿素誘導体またはその塩とそれらを含んでなる医薬品とりわけAGE生成阻害剤に関する。

従来の技術

近年糖尿病や動脈硬化に伴う多様な生理的障害を引き起こすものとして、非酵素的グリコシル化(nonenzymatic glycosylation)による蛋白の糖化が注目されている。すなわち、血中のブドウ糖が単純な化学反応により非酵素的に蛋白のアミノ基とシッフ塩基で結合し、さらにアマドリ転位により比較的安定なケトアミン誘導体(1-アミノ-1-デオキシフルクトース)を形成するもので、蛋白の構造および機能に変化をもたらす。このア

マドリ転位生成物はさらに数カ月から数年のうちに脱水反応を起こしてAGE (advanced glycosylation end products)となすけられたブドウ糖誘導体へと不可逆的に変わる。AGEは黄褐色で蛍光を発し、近くにある蛋白と結合して架橋を形成する性質をもっている。AGEにより架橋を形成した蛋白は種々の組織において障害を生じると考えられている。糖尿病では血糖の上昇に比例してこの蛋白の非酵素的糖化が増加するが、これが糖尿病性合併症をひきおこす原因のひとつになるとされている[A. セラミ(A. Cerami)ら、メタボリズム(Metabolism)、28巻(Suppl. 1)431頁、1979年。V. M. モニエール(V. M. Monier)ら、ニューイングランド ジャーナル オブ メディシン(New England Journal of Medicine)、314巻、403頁、1986年]。この過程はまた老化の原因とも考えられる。たとえば、老人性白内障は目の水晶体の蛋白であるクリスタリンのAGE化が関与している。さらに、アテローム性動脈硬化症の病変にもAGEの形成

が関係している。老化に伴う細い血管の基底膜の肥厚、腎臓の機能低下を引き起こす腎糸球体基底膜の肥厚にもAGEの関与が確認されている[M. ブラウンリー(M. Brownlee)ら、サイエンス(Science)、232巻、1629頁、1986年]。

M. ブラウンリーらは、アミノグアニジンがアマドリ転位生成物からAGEへの移行を抑制することを報告し[M. ブラウンリー(M. Brownlee)ら、サイエンス(Science)、232巻、1629頁、1986年]老化に伴う疾患を予防する医薬品として注目されている。

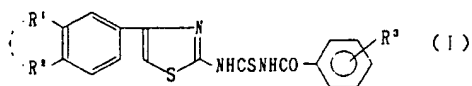
発明が解決しようとする課題

しかしながら、上記アミノグアニジンは必ずしもその作用が十分とは言えず実用的に十分満足できるAGE生成阻害剤は未だ見出されていない。本発明の目的は、AGE生成阻害作用を有し、糖尿病性合併症や動脈硬化の予防・治療剤として有用な化合物及びそれらを含む医薬を提供することである。

課題を解決するための手段

本発明者らは、AGEの生成を阻害することにより前述の諸疾患を予防するのに有用な化合物について幅広い研究を行ったところ、下記する本発明のチオ尿素誘導体が強いAGE生成抑制作用を有することを見だし本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式



[式中、(i) R^1 と R^2 は結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともに、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基若しくは水酸基で置換されていてもよいベンゼン環を形成し、 R^3 はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R^*COO- (式中、 R^* はアルキル基を示す)で表わされる基を示すか、(ii) R^1 と R^2 は結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともにオキソ基又は水酸基で置換されたシクロペンテン又はシクロヘキセンを形成し、 R^3 は水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若し

くは式 R^*COO- (式中、 R^* はアルキル基を示す)で表わされる基を示すか又は、(iii) R^1 は水素原子で、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R^*COO- (式中、 R^* はアルキル基を示す)で表わされる基を示す]で表わされるチオ尿素誘導体(以下チオ尿素誘導体(I)と略称することがある)またはその塩を含有してなるAGE生成阻害剤に関する。式(I)で表わされる化合物のうち、(i)、(ii)で定義される化合物は従来文献未記載の化合物である。

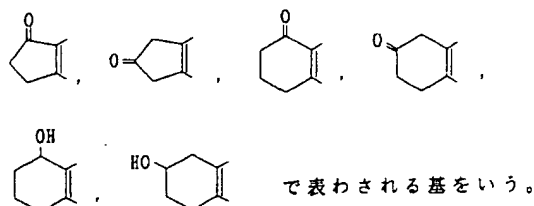
R^1 , R^2 , R^3 で表わされるアルキル基としては直鎖状、分枝状、環状の炭素数1~10のものが好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプシル、オクチル、ノニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。これらのうち、とりわけ炭素数1~6のものが好ましい。

ロゲン原子がそれぞれ好ましい。又同じく置換基としてのアルコキシ基としては、 R^1 , R^2 , R^3 に関し、上記した炭素数1~10の直鎖状、分枝状、環状のアルキル基を有するアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、シクロブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、シクロペントキシ、ヘキシルオキシ、シクロヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、シクロヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなど)が好ましい。尚、これらの置換基は、 R^1 と R^2 が結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともに形成するベンゼン環上のいずれの位置で置換されていてもよい。

化合物(I)の塩としては、例えばチアゾール環についての医薬的に許容し得る、塩酸、硫酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸等の酸塩あるいは、 $-NHCSNH-$ 基のナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩等があげられる。

R^1 , R^2 で表わされるハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素があげられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

R^1 と R^2 が結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともに形成するオキシ基又は水酸基で置換されたシクロペンテン及びシクロヘキセンとは、例えば式

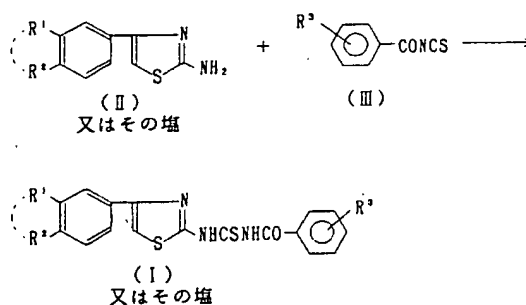


尚、 R^3 はフェニル環上、カルボニル基の結合部位に対し、o位、m位、p位いずれの位置に結合していてもよい。

又、 R^1 , R^2 が、結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともに形成するベンゼン環上の置換基としてのアルキル基としては、 R^1 , R^2 , R^3 について上記したようなアルキル基が、ハロゲン原子としては、 R^1 , R^2 について上記したようなハ

上記化合物(I)又はその塩は例えば次の様にして製造できる。

A 法



[式中、 R^1 , R^2 , R^3 は前記(i), (ii), (iii)と同意義を有する。]

すなわち、アミノチアゾール誘導体(II)又はその塩とイソチオシアナート誘導体(III)を溶媒中、あるいは溶媒なしで加熱することにより化合物(I)又はその塩を得ることができる。ここで(II)の塩としては、アミノ基や R^3 の塩基性基(ジアルキルアミノ基)についての酸塩(塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩等)があげられる。かかる溶媒としては、例

例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、アセトンあるいはこれらの混合溶媒などがあげられる。反応温度は約0℃～約150℃、好ましくは約10℃～100℃であり、反応時間は、通常0.1～50時間、好ましくは0.5～20時間である。

B法

本法ではR¹またはR²がアセトキシ基である化合物をアルコール中、酸で処理することにより、R¹またはR²が水酸基である化合物を製造する。溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類あるいはアルコール類とエーテル(テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の混合溶媒が用いられる。酸(塩酸、硫酸等)の使用量は

通常大過剰であり、反応温度は-20℃～100℃、好ましくは0℃～80℃である。反応時間は通常0.1～10時間、好ましくは0.2～5時間である。

このようにして得られるチオ尿素誘導体(I)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記の製造方法で用いられるアミノチアゾール誘導体(II)は例えばケミカル アブストラクト(Chemical Abstracts), 53巻, 14089e(1959年); ケミカル アブストラクト, 105巻, 221003s(1986年); ヨーロピアン ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(European Journal of Medicinal Chemistry), 16巻, 355頁(1981年); 新実験化学講座, 14巻, 「有機化合物の合成と反応[IV]」(1976年)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により、イソチオシアナート誘導体(III)は例えば新実験化学講座, 14巻, 「有機化合物の合成と反応

[IV]」(1976年)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

チオ尿素誘導体(I)又はその塩は、優れたAGE生成阻害作用を有しているため、人及び家畜の医薬として利用され、蛋白のAGEへの移行によって引き起こされる種々の疾病を治療及び予防するAGE生成阻害剤として安全に使用される。

チオ尿素誘導体(I)またはその塩は、単独または他の活性成分と組み合わせて、必要により中和剤、安定剤、分散剤等の補助剤を加えて常法に従って、例えばカプセル、錠剤、粉末、溶液、懸濁液またはエリキシル等の製剤として使用することができる。これらは、非経口的に(例えば、直腸投与)または経口的に投与することができる。

チオ尿素誘導体(I)またはその塩は、結合剤例えばシロップ、アラビヤゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガントゴム、ポリビニルピロリドンなど、充填剤例えばラクトース、糖類、とうもろこし澱粉、燐酸カルシウム、ソルビトール、グリシンなど、滑沢剤例えばステアリン酸マグネシ

ウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカなど、崩壊剤例えば馬鈴薯澱粉など、または湿潤剤例えばナトリウムラウリルサルフェート等と適宜混合したのち、常法に従って経口投与用の錠剤、カプセル剤、散剤、粉末等とすることができる。錠剤、散剤等は自体公知の方法によってフィルムコーティングすることもできる。経口用製剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの液状製剤として用いてもよい。

チオ尿素誘導体(I)またはその塩を含有する直腸投与用製剤は、常法に従って座剤用基剤、添加剤およびチオ尿素誘導体(I)またはその塩を混合し、例えば油性の固型座剤、半固型の軟膏状座剤、液状組成物をソフトカプセルに充填したカプセル座剤とすることによって製造する。チオ尿素誘導体(I)またはその塩は製剤全体に対して、通常は0.5～50重量%程度の範囲から選ばれるが、何もこれに限定されるものではない。本発明においてチオ尿素誘導体(I)またはその塩の吸収をより増大させ、あるいは吸収速度をコントロールす

る等の目的で、製剤に他の非イオン性界面活性剤、例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテルなどを併用してもよく、あるいはアニオン性界面活性剤を配合することも出来る。また、チオ尿素誘導体(I)またはその塩の溶解性あるいは安定性を増すために種々の塩あるいは安定化剤を配合、添加することもできる。そのほか、製剤的に必要な場合には分散剤、防腐剤等を加える事もできる。

また、これらの製剤に、例えば公知の酸化防止剤、防腐剤、滑沢剤、粘稠剤または風味剤等の成分を常法に従って混合してもよい。さらに、製剤に他の活性成分を混合して目的のAGE生成阻害作用を示す製剤とすることもできる。

チオ尿素誘導体(I)またはその塩は、AGE生成阻害剤として、例えば人や哺乳動物の糖尿病合併症、老人性白内障、アテローム性動脈硬化症、腎糸球体基底膜の肥厚などの治療及び予防に用いることができる。チオ尿素誘導体(I)またはその塩の1日の投与量は、患者の状態や体重、投与の

方法等により異なるが、非経口投与では成人体重1kg当たり活性成分(チオ尿素誘導体(I)またはその塩)として約0.05~80mg、好ましくは約0.1~10mgであり、毎日2~4回に分けて直腸投与により投与するのが適当であり、また経口投与では、1日当たり1~3回に分けて成人の体重1kg当たり活性成分(チオ尿素誘導体(I)またはその塩)約0.5~100mg好ましくは約1.0~50mgが適当である。

さらに付言すれば、チオ尿素誘導体(I)またはその塩は、体内分布に優れかつ実質的に副作用がなく蛋白のAGEへの移行による疾病に対して優れた治療及び予防効果を示す理想的なAGE生成阻害剤である。

(作用)

チオ尿素誘導体(I)またはその塩は、優れた糖化蛋白の変成物質(AGE)生成阻害作用を示す。

実験例

Advanced Glycosylation End products(AGE)の生成とその測定はブラウンリーらの報告[サ

イエンス、232巻、1629頁、1986年]に準じて行った。即ち、0.5M-リン酸緩衝液(pH 7.4)中に牛血清アルブミン(フラクションV、和光純薬、20%)、D-グルコース(100mM)及びアジ化ナトリウム(3mM)を溶解し、反応液とした(対照)。検体をジメチルスルホキシドに溶解し、1mMまたは0.5mMになるように反応液に添加した。これらの溶液を37℃で7日間インキュベートした。インキュベート前および後に溶液をリン酸緩衝液にて希釈し、励起波長370nm、蛍光波長440nmにて蛍光を測定(RF-510型蛍光光度計、島津製作所)し、その変化量(ΔF)を用いて次式に従い生成率(%)を算出した。なお、盲検としてD-グルコースを含め反応液を用いた。

$$\text{生成率} = \frac{\Delta F(\text{検体}) - \Delta F(\text{盲検})}{\Delta F(\text{対照}) - \Delta F(\text{盲検})} \times 100$$

この方法に従った測定結果を第1表に示す。

第1表

化合物 実施例No.	AGE生成率 (コントロール値に対する%)
1	51 ¹⁾
3	11 ¹⁾
8	62 ¹⁾
10	41 ¹⁾
15	49 ²⁾
16	56 ²⁾
19	37 ²⁾
22	18 ²⁾
23	0 ¹⁾
25	55 ¹⁾
27	0 ¹⁾
28	0 ¹⁾
29	42 ¹⁾
31	2 ¹⁾
32	19 ¹⁾
33	0 ¹⁾
34	0 ¹⁾

36	13 ¹⁾
38	33 ¹⁾
41	50 ¹⁾

1) 検体濃度: 1 mM 2) 検体濃度: 0.5 mM

上記結果より反応液に化合物(I)又はその塩を添加した場合にはAGEの生成が、添加してない場合(AGE生成率=100%)に比べて少なく、従って、化合物(I)又はその塩がすぐれたAGE生成抑制作用を有していることがわかる。

発明の効果

本発明のチオ尿素誘導体(I)またはその塩は、上記実験例からも明らかなように優れたACE生成抑制又は阻害作用を有しているので、本発明により蛋白のAGEへの移行が原因となって引き起こされる疾病の予防、治療のために有用な新しいAGE生成阻害剤が提供される。

実施例

つぎに実施例をあげて本発明をさらに具体的に

分析値: C, 62.07; H, 4.07; N, 10.29。

実施例 2 ~ 12

実施例 1 と同様にして第 2 表の化合物を得た。

実施例 13

チオシアン酸アンモニウム(4.19 g)のアセトン(130 ml)溶液に4-クロロベンゾイルクロリド(9.62 g)を加え、水浴上で1分間加熱した後室温で1時間かきまぜた。ついで2-アミノ-4-(4-イソプロピルフェニル)チアゾール(10.0 g)を加え4時間加熱還流した。反応混合物を水に注いで析出結晶をろ取し、水及びエタノールで洗浄した。ジクロロメタン-エタノールから再結晶し1-(4-クロロベンゾイル)-3-[4-(4-イソプロピルフェニル)-2-チアゾリル]-2-チオウレア(11.2 g, 収率59%)の無色針状晶を得た。m.p. 210-211°C。 $C_{20}H_{22}ClN_2O_2S_2$ として

計算値: C, 57.75; H, 4.36; N, 10.10。

分析値: C, 57.61; H, 4.32; N, 10.03。

実施例 14 ~ 22

説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、融点はすべて熱板法で測定し未補正である。

以下の記載において、Meはメチル基を、Etはエチル基を、iPrはイソプロピル基を、tBuはtert-ブチル基を、Acはアセチル基をそれぞれ示す。

実施例 1

2-アミノ-4-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)チアゾール(2.00 g)、ベンゾイルイソチオシアナート(1.60 g)およびアセトン(200 ml)の混合物を3時間加熱還流後冷却した。析出した結晶をろ取後、ジクロロメタン-メタノールから再結晶し、1-ベンゾイル-3-[4-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2-チアゾリル]-2-チオウレア(2.05 g, 収率61%)を無色針状晶として得た。m.p. 233-234°C。 $C_{21}H_{17}N_2O_2S_2$ として

計算値: C, 61.89; H, 4.20; N, 10.31。

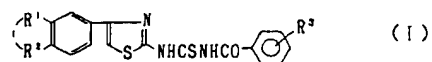
実施例 13 と同様にして第 3 表の化合物を得た。

実施例 23

4-アセトキシ安息香酸(1.00 g)のTHF(10 ml)溶液にDMF(1滴)を加えたのち、オキザリルクロリド(775 mg)を加え、室温で1時間かくはんした。溶媒をアセトン(10 ml)に替えたのち、チオシアン酸アンモニウム(510 mg)のアセトン(10 ml)溶液を加え、水浴上で1分間加熱したのち室温で10分間かきまぜた。ついで2-アミノ-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)チアゾール(1.27 g)のアセトン(10 ml)溶液を加え、55-60°Cで3時間かきまぜた。反応混合物を水に注いで析出結晶をろ取、水及びエタノールで洗浄した。ジクロロメタン-エタノールから再結晶し、1-(4-アセトキシベンゾイル)-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2-チアゾリル]-2-チオウレア(1.33 g, 収率53%)の淡黄色プリズム晶を得た。m.p. 212-213°C。

実施例 24 ~ 39

第 5 表



実施例 No.			収率 (%)	再結晶 溶媒	m. p. (℃)
33			53	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	184-185
34			44	CH ₂ Cl ₂ -(iPr) ₂ O	161-162
35			44	EtOH	172-173
36			64	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	194-195
37			40	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	195-196
38			66	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	172-173
39			32	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	148-149

実施例 No.			収率 (%)	再結晶 溶媒	m. p. (℃)
41			79	アセトン -EtOH	240-241
42			85	DMF-H ₂ O	233-234
43			32	CHCl ₃ -MeOH	231-232 (分解)

代理人 弁理士 岩 田 弘 (ほか 4 名)